


PROMPTLY DECOMPOSABLE, IMPROVED MULTIPARTICLE TABLET

Patent number: JP11035450
Publication date: 1999-02-09
Inventor: CHAUVEAU CHARLES; GENDROT EDOUARD;
DEMICHÉLIS ALAIN GILLES; NOURI NOUREDDINE
Applicant: LAB PROGRAPHARM
Classification:
- international: **A61K9/00; A61K9/20; A61K31/167; A61K31/192;
A61K31/451; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/167;
A61K31/185; A61K31/451; (IPC1-7): A61K9/20**
- european: **A61K9/00M18B; A61K9/20K2B; A61K31/167;
A61K31/192; A61K31/451; A61K31/60P5**
Application number: JP19980001024 19980106
Priority number(s): FR19970009233 19970721

Also published as:

 EP0896818 (A1)
WO9904763 (A1)
EP1003484 (A1)
US6106861 (A1)
SI20059 (A)

more >>

Report a data error here**Abstract of JP11035450**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject tablets that rapidly disintegrate in the mouth and brings about the optimal bioavailability of the active ingredient by using a specific active component and specific excipient. **SOLUTION:** The objective tablets contains (A) an excipient that contains a disintegrator, one or more kinds of soluble diluent that has linking properties, ≤ 13 carbon atoms and comprises directly compressible product with an average particle size of 100-500 μm or a polyol powder with an average particle size of $\leq 100 \mu\text{m}$. In this case, the polyol is selected from mannitol, sorbitol and the like. The sorbitol is not singly used and in the case that the soluble diluent is single, it is the directly compressible product, while in the case that it is composed of 2 or more, a combination of the directly compressible product and a powder at a ratio of 99/1-50/50. Such excipient is mixed with (B) at least one of a polymer as polymethacrylate, when necessary, with a plasticizer and the mixture is used as a coating agent to cover the active ingredient in the form of fine crystals therewith.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-35450

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月9日

(51) Int.Cl.⁴

A 6 1 K 9/20

識別記号

F I

A 6 1 K 9/20

E

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-1024

(22) 出願日 平成10年(1998) 1月6日

(31) 優先権主張番号 9 7 0 9 2 3 3

(32) 優先日 1997年 7月21日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 598002132

ラボラトワール・プログラファルム
フランス・28170・シャトゥヌヌーフーエン
ティメレ・ゼッド・イ・ドゥ・センタム
ール (番地なし)

(72) 発明者 シャルル・ショヴォー

フランス・06560・ヴァルボンヌ・リュエ
ル・デ・ブリュイエール・2

(72) 発明者 エドゥアール・ジャンドロ

フランス・28500・ガルネイ・リュ・ド
ゥ・ドゥルクス・24

(74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外 1 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 迅速に分解する改良多粒子錠剤

(57) 【要約】

【課題】 摂取時に不快感のない、口の中で迅速に分解する錠剤を提供する。

【解決手段】 賦形剤中に分解剤及び結合特性を有する少なくとも一の可溶性希釈剤を混入し、活性成分の物理化学特性により被覆剤を選択して用い、多粒子錠剤を調製する。

(2)

特開平11-35450

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 □の中で40秒未満で分解し、一方では被覆された微小結晶の形態の活性成分を、他方では賦形剤を含む改良多粒子錠剤(improved multiparticulate tablet)であって、

・賦形剤には、少なくとも一の分解剤及び、結合特性を有し、13未満の炭素原子を有し、平均粒子径が100から500マイクロメートルの直接圧縮可能な生成物の形態または平均粒子径が100マイクロメートル未満の粉末の形態のいずれかのポリオールからなる少なくとも一の可溶性希釈剤が含まれ、このポリオールが、マンニトール、キシリトール、ソルビトール及びマルチトールから選択されることが好ましく、ソルビトールのみを単独で使用してはならず、結合特性を有する可溶性希釈剤が一種類存在する場合には、これは直接圧縮可能生成物の形態で使用されるが、結合特性を有する少なくとも二の可溶性希釈剤が存在する場合には、一方は直接圧縮可能な形態で、他方は粉末形態であって、その場合は直接圧縮可能なポリオールと粉末ポリオールの比は、99/1から50/50、好ましくは80/20から50/50であり、

・活性成分の微小結晶の被覆には、ポリメタクリレート、セルロースポリマー、特にエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びセルロースアセトフタレート及びこれらのポリマー同士の混合物で、任意に可塑剤または可溶性剤、特にポリオールと混合されたものからなる群から活性成分の物理化学特性に応じて選択される少なくとも一の被覆剤が含まれることを特徴とする改良多粒子錠剤。

【請求項2】 □の中で40秒未満で分解し、一方では被覆された微小結晶の形態の活性成分を、他方では賦形剤を含む改良多粒子錠剤であって、

・一方ではpH5未満の酸性媒体中に、錠剤の分解後5分から20分間で被覆された微小結晶から溶解する活性成分の量が、同じ時間で、微小結晶からなる活性成分を即時に放出させるが前記微小結晶は被覆されていない錠剤を分解した後に溶解する活性成分の量の少なくとも80%、好ましくは少なくとも100%であり、

・他方では、活性成分が、唾液のものとpH条件が相似した、すなわちpH7.0±0.5である媒体中に5分未満の時間維持した後も実質的に溶解することなく、すなわち、十分に味をマスキングすることができることを特徴とする改良多粒子錠剤。

【請求項3】 活性成分の生体有効性(biological availability)が、微小結晶からなる活性成分を即時に放出させるが前記微小結晶は被覆されていない錠剤から得られる同一の活性成分と、少なくとも同等であることを特徴とする請求項2に記載の改良多粒子錠剤。

【請求項4】 活性成分が、抗痛覚過敏剤、解熱剤、下

2

痢止め剤、抗痙攣剤、消化活動制御剤及び抗炎症剤からなる群、及び特に、パラセタモール、イブプロフェン、アスピリン、ケトプロフェン及びロベラミドからなる群より選択されることを特徴とする請求項1から3に記載の改良多粒子錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、□の中で40秒未満で分解し、一方では被覆された微小結晶の形態の活性成分を、他方では賦形剤を含む改良多粒子錠剤(improved multiparticulate tablet)に関する。該活性成分は、抗痛覚過敏剤、解熱剤、下痢止め剤、抗痙攣剤、消化活動制御剤及び抗炎症剤からなる群、及び特に、パラセタモール、イブプロフェン、アスピリン、ケトプロフェン及びロベラミドからなる群より選択可能である。

【0002】

【従来の技術】仏国特許FR91 09245号には、一般的には問題のない、懸かるタイプの多粒子錠剤が記載されている。しかしながら、これらの錠剤には、摂取の際に、その喉越しがざらつき及び粘付き感を招くものもある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記の通り、この短所を克服し、組織的に好ましい喉越しの迅速に分解する錠剤を提供することであり、この錠剤はまた、活性成分の最適な生体有効性(biological availability)をもたらすものである。

【0004】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】出願人は、称賛に値することに、以下のさらなる研究の後、この目的が、一方では賦形剤中に分解剤及び結合特性を有する少なくとも一の特に可溶性希釈剤を混入することにより、他方では活性成分の物理化学特性に応じて被覆剤を選択することによって達成可能であることを見出した。

【0005】結果として、□の中で40秒未満で分解し、一方では被覆された微小結晶の形態の活性成分を、他方では賦形剤を含む本発明の改良多粒子錠剤は、

・賦形剤が、少なくとも一の分解剤及び、結合特性を有し、13未満の炭素原子を有し、平均粒子径が100から500マイクロメートルの直接圧縮可能な生成物の形態または平均粒子径が100マイクロメートル未満の粉末の形態のいずれかのポリオールからなる少なくとも一の可溶性希釈剤を含み、このポリオールが、マンニトール、キシリトール、ソルビトール及びマルチトールから選択されることが好ましく、ソルビトールを単独で使用してはならず、結合特性を有する可溶性希釈剤が一種類存在する場合には、これは直接圧縮可能生成物の形態で使用されるが、結合特性を有する少なくとも二の可溶性希釈剤が存在する場合には、一方は直接圧縮可能な形態

(3)

特開平11-35450

3

で、他方は粉末形態であって、その場合は直接圧縮可能なポリオールと粉末ポリオールの比は、99/1から50/50、好ましくは80/20から50/50であり、

・活性成分の微小結晶の被覆が、ポリメタクリラート、セルロース=ポリマー、特にエチル=セルロース、ヒドロキシプロピル=メチル=セルロース、ヒドロキシプロピル=セルロース及びセルロース=アセトフタラート及びこれらのポリマー同士の混合物で、任意に可塑剤または可溶性剤、特にポリオールと混合されたものからなる群から活性成分の物理化学特性に応じて選択される少なくとも一の被覆剤を含むことを特徴とする。

【0006】まず、活性成分は、抗痛覚過敏剤、解熱剤、下痢止め剤、抗痙攣剤、消化活動制御剤及び抗炎症剤からなる群、及び特に、パラセタモール、イブプロフェン、アスピリン、ケトプロフェン及びロベラミドからなる群より選択される。

【0007】賦形剤は、少なくとも一の分解剤を、結合特性を有し、13未満の炭素原子を有し、平均粒子径が100から500マイクロメートルの直接圧縮可能な生成物の形態または平均粒子径が100マイクロメートル未満の粉末の形態のいずれかのポリオールからなる少なくとも一の可溶性希釈剤と混合することによって調製されるが、このポリオールは、マンニトール、キシリトール、ソルビトール及びマルチトールから選択されることが好ましく、ソルビトールは単独で使用してはならないものとする。

【0008】結合特性を有する可溶性希釈剤が一種類存在する場合、すなわちこれがソルビトールとは異なる場合、これは直接圧縮可能生成物の形態で使用される。

【0009】結合特性を有する少なくとも二の可溶性希釈剤が存在する場合には、これらは同一のポリオールであってもよく、一方は直接圧縮可能な形態で、他方は粉末形態であって、その場合は直接圧縮可能なポリオールと粉末ポリオールの比は、99/1から50/50、好ましくは80/20から50/50である。

【0010】分解剤は、当業者間ではクロスボイドンの用語で示される架橋ポリビニルピロリドン及び当業者間ではクロスカルメロース=ナトリウムの用語で示される架橋カルボキシメチルセルロース=ナトリウムからなる群より選択されることが好ましい。

【0011】賦形剤の構成に使用される分解剤及び結合剤または可溶性希釈剤のそれぞれの割合は、錠剤の質量に対して、分解剤が3から15重量%、好ましくは5から10重量%、結合剤が40から90重量%、好ましくは50から70重量%であり、ソルビトールの最大比率は30重量%である。

【0012】本発明の錠剤の組成の一構成成分である活性成分は、被覆される前に、約1から約500マイクロメートルの平均径をもつ微小結晶の形態で与えられる。

4

【0013】所定の活性成分の場合には、活性成分と周囲環境との間の交換表面を増大させるために、平均径が100マイクロメートル未満の微小結晶を使用することが望ましく、これは、可溶性速度及び/または溶解の本来的な可溶性を最適化することによって行われる。

【0014】微小結晶は流動ベッドとして既知の技術を使用して被覆されることが好ましい。

【0015】平均径が100から500マイクロメートルの微小結晶の場合には、直接被覆が適用され、100マイクロメートルよりも小さい微小結晶については、標準的な湿式または乾式の粒化方法により微小結晶の粒化または、微小結晶の平均径が約20マイクロメートル未満である場合について既知である、中性の支持体上に微小結晶を予め固定することによるかのいずれかからなる前処理を行うが、微小結晶は、例えばヒドロキシプロピルメチル=セルロースからなる結合剤を使用する標準的な方法で中性の支持体に固定される。

【0016】被覆は、ポリメタクリラート、特に、商品名“EUDRAGIT”として市販のもの、特に、商品名“EUDRAGIT NE 30 D”として市販のポリ(エチルアクリラート=メチル=メタクリラート)の30%分散物、商品名“EUDRAGIT E”として市販のタイプEアミノアルキル=メタクリラート=コポリマー、セルロースポリマー、特にエチル=セルロース、ヒドロキシプロピルメチル=セルロース、ヒドロキシプロピル=セルロース及びセルロース=アセトフタラート、これらのポリマー同士の混合物及び、可塑剤、例えばポリエチレングリコール 6000または可溶性剤、特にポリオール、例えばマンニトールと任意に組み合わせたものからなる群から、活性成分の物理化学特性によって選択される少なくとも一の被覆剤により得られる。

【0017】例としては、被覆は、以下のものから構成可能である。

・一以上の有機溶媒中“EUDRAGIT NE 30 D”単独、またはその“EUDRAGIT E”との混合物、

・エチルセルロース単独、またはそのヒドロキシプロピルメチル=セルロースとの混合物を、水性アルコール溶媒の任意の存在下で可塑剤と組み合わせたもの、

・ポリメタクリラート、特に“EUDRAGIT NE 30 D”を可溶性セルロース誘導体、特にヒドロキシプロピル=メチル=セルロース、及び可塑剤及び/または結合特性を有する可溶性希釈剤と混合させたもの、

・“EUDRAGIT E 100”単独。

【0018】本発明の活性成分の微小結晶の被覆、この被覆は特に可溶性ポリマーと不溶性ポリマーとの組み合わせまたは混合物を含むが、前記被覆によって、最終的な錠剤が、

・一方ではpH5未満の酸性媒体中に、錠剤の分解後5分から20分間で被覆された微小結晶から溶解する活性

(4)

特開平11-35450

5

6

成分の量が、同じ時間で、微小結晶からなる活性成分を即時に放出させるが前記微小結晶は被覆されていない錠剤を分解した後に溶解する活性成分の量の少なくとも80%、好ましくは少なくとも100%であり、

・他方では、活性成分が、唾液のものとpH条件が相似した、すなわちpH7.0±0.5である媒体中に5分未満の時間維持した後も著しく溶解することなく、すなわち、十分に味をマスキングすることができることを特徴とする。

【0019】錠剤の分解後5分から20分間で被覆された微小結晶から溶解する活性成分の量が、同じ時間で、微小結晶からなる活性成分を即時に放出させるが前記微小結晶は被覆されていない錠剤を分解した後に溶解する活性成分の量の少なくとも100%である場合、活性成分の生体有効性は少なくとも、上記錠剤で微小結晶が被覆されていないものから得られる同様の活性成分と同様である。

【0020】錠剤を製造するためには、賦形剤と被覆された微小結晶との混合物をまず調製し、次いで乾燥ミキサー中で均一化する。甘味料、香料及び潤滑剤がこの混合物に導入されることが好ましい。

【0021】甘味料は、アスパルテーム及びナトリウム=サッカリナートからなる群より選択可能であり、潤滑剤はステアリン酸マグネシウム、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリン酸及びポリエチレングリコール8000からなる群より選択可能である。

【0022】次に、該混合物に、工業的な取り扱い、実装、次いで患者による特に用心を伴わない運搬及び取り扱いに耐える十分な硬性を与えるのに十分な圧力を加える。参考までに、これらの条件に見合う硬さは、一般的に20から70ニュートンの硬さであることが示される。

【0023】本発明の錠剤は、既存の懸かるタイプの錠剤に対して、組織中で活性成分が有効となる速度の向上と味の向上を同時に与えるものである。

【0024】

【実施例】

(実施例1: 500mgで投薬される多粒子パラセタモール錠剤) 上記錠剤の組成は下記の表Iの通りである。

【0025】

【表1】

表 I

成分	百分率
被覆パラセタモール	39.2
直接圧縮用マニトール	38.7
結晶パラセタモール	12.3
クレスチドール	8.6
アスパルテーム	2.7
フenchone香料	0.4
ステアリン酸マグネシウム	0.1
計	100%

【0026】この錠剤を下記の通り調製した。パラセタモール微小結晶を流動ベッド装置に導入し、エタノール中の“EUDRAGIT E 100”、“EUDRAGIT NE 30 D”及びコロイド状シリカの分散物を該微小結晶にスプレー付けしてポリマー10%で被覆された微小結晶を得た。

【0027】全ての賦形剤をふるいにかけて、被覆されたパラセタモールと賦形剤とを乾燥ミキサー中で均一化した。該混合物を、直径17mmのパンチを装備した錠剤形成機で分割し、成型した。圧力は、40±10ニュートンの硬さの錠剤が得られるように調整した。こうして得られた錠剤の口の中での分解時間は40秒未満であった。

【0028】この時間は、一方では、錠剤が口の中で唾液と接触している時間と、他方では、錠剤が唾液と接触して分解することにより生成する懸濁液が飲み込まれる時間との合計の時間に相当する。

【0029】健康な検体の代表グループについて知られる値の平均は、上記の通り、分解時間40秒未満であった。

【0030】上記の錠剤の薬物速度論的研究では、活性成分、すなわちパラセタモールの生体有効性が、パラセタモールを主成分とする市販の錠剤の投与後に観察されるものと著しくは相違しないことが示されている。したがって、本発明の錠剤上に存在する被覆によるパラセタモールの味のマスキングでも、吸収には全く遅延が起らず、むしろ若干速く、市販の参照錠剤の場合では平均で0.88時間で達成されたのみである一方で、平均で0.5時間で達成された。

【0031】本発明の錠剤の特性について記録された値と、現在市販のパラセタモールを主成分とし、活性成分を即時放出する、予め被覆されていないものに関する値とを以下の表IIに示す。

【0032】

【表2】

(5)

特開平11-35450

7

表II

8

パラメータ	ハテフェール投薬量500mg を含有する本発明の錠剤	ハテフェール投薬量500mg を含有する市販の錠剤
lagt(h)	0.17	0.17
tmax(h)	0.50	0.88
Cmax(μg/ml)	6.28±1.61	6.26±2.37
AUC0-t(μg.h/ml)	18.59±3.44	18.10±3.40
AUCinf(μg.h/ml)	19.68±3.85	19.24±3.79

【0033】この表中、

・lag tは、薬剤の投与から被験者の血中で活性成分が検出されるまでに経過した時間を時間単位で表し、

・tmaxは、活性成分の漿液濃度が最高に達する間での時間を表し、

・Cmax(μg/ml)は、tmaxにおいて到達する活性成分の最高濃度の値を示し、この濃度は漿液1mlあたりの活性成分1μgで表され、

・AUC0-tは、計量試料を最後に採取するまでの時間の関数としての、活性成分の漿液濃度の曲線の下表面積を表し、

・AUCinfは、無限に外挿された時間の関数としての、活性成分の漿液濃度の曲線の下表面積を表す。

【0034】表IIに示した結果を吟味すれば、活性成分の味をマスキングするために使用された被覆では、活性成分の生体有効性の変化にも、吸収のいかなる遅延にも至らず、このことは、迅速な作用が望まれる所定の活性成分、特に抗痛覚過敏剤の投与における確定的な結果である。

【0035】（実施例2：2mgで投薬される多粒子ロベラミド錠剤）上記錠剤の組成は下記の表IIIの通りである。

【0036】

【表3】

表III

成分	百分率
被覆ロベラミド	15.1
直接圧縮用マニトール	56.6
結晶ハイドロキシアセチルサリチル酸	18.8
クレスチドリン	5.0
アスナチン	3.0
ミント香料	0.7
ステアリン酸マグネシウム	0.8
計	100%

【0037】この錠剤を実施例1の通り調製した。活性成分を平均サイズ20マイクロメートル未満の微小結晶の形態とし、続いてこれらの微小結晶を、ポリオールからなり60マイクロメートルのオーダーの平均サイズを

有する中性の支持体上に、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース溶液を用いて固定した。この後、ロベラミド微小結晶を含む中性の支持体を、“EUDRAGIT NE 30 D”と“EUDRAGIT E 100”との混合物20%で被覆した。この錠剤は30±5ニュートンの硬さを有していた。これは、口の中で20秒で分解した。

【0038】（実施例3：12.5mgで投薬されるケトプロフェン錠剤）上記錠剤の組成は下記の表IVの通りである。

【0039】

【表4】

表IV

成分	百分率
被覆ケトプロフェン	6.7
直接圧縮用マニトール	63.3
結晶ハイドロキシアセチルサリチル酸	22.2
クレスチドリン	5.0
アスナチン	1.3
ミント香料	0.7
ステアリン酸マグネシウム	0.8
計	100%

【0040】この錠剤を実施例2の通り調製した。活性成分を平均サイズ20マイクロメートル未満の微小結晶の形態とし、続いてこれらの微小結晶を、ポリオールからなり60マイクロメートルのオーダーの平均サイズを有する中性の支持体上に、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース溶液を用いて固定した。この後、ケトプロフェン微小結晶を含む中性の支持体を、“EUDRAGIT NE 30 D”、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリエチレン-グリコール 6000の混合物20%で被覆した。この錠剤は35±5ニュートンの硬さを有していた。これは、口の中で20秒で分解した。

【0041】（実施例4：325mgで投薬される多粒子アセチルサリチル酸錠剤）上記錠剤の組成は下記の表Vの通りである。

【0042】

(6)

特開平11-35450

9

10

【表5】

表 V

成分	百分率
被覆アセチルサリチル酸	37.4
直接圧縮用マニトール	38.0
結晶ハクワン状マニトール	12.6
クレスチトール	8.6
アスパルテム	2.9
ステアリン酸ナトリウム	0.5
計	100%

【0043】この錠剤を実施例1の通り調製した。上記の錠剤を構成するアセチルサリチル酸微小結晶は、エチルセルロースN7とポリエチレングリコール 6000の4.5%で被覆した。この錠剤は 50 ± 15 ニュートンの硬さを有していた。これは、口の中で20秒で分解した。

【0044】（実施例5：100mgで投薬される多粒子イブプロフェン錠剤）上記錠剤の組成は下記の表VIの通りである。

【0045】

【表6】

表 VI

成分	百分率
被覆イブプロフェン	14.4
直接圧縮用マニトール	52.6
結晶ハクワン状マニトール	17.5
クレスチトール	10.0
アスパルテム	3.7
フェリ香料	0.9
ステアリン酸ナトリウム	1.0
計	100%

*

*【0046】この錠剤を実施例1の通り調製した。30マイクロメートルの領域の平均サイズを有するイブプロフェン微小結晶は、標準的湿式経路粒化方法によって粒子化される。その後得られた粒子を、“エチルセルロース N7”とポリエチレングリコール 6000の混合物20%で被覆した。得られた被覆イブプロフェン結晶を、賦形剤と混合し、圧縮にかけた。得られた錠剤は 40 ± 10 ニュートンの硬さを有していた。これは、口の中で30秒で分解した。

30

フロントページの続き

(72)発明者 アラン・ジル・ドゥミシェリ
フランス・06130・グラス・シュマン・ド
ゥ・ラ・テト・ドゥ・リヨン・77

(72)発明者 ヌルディーヌ・ヌリ
フランス・06220・ヴァロリー・アヴェニ
ユ・ドゥ・カンヌ・190

特開平11-35450

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【部門区分】第3部門第2区分
【発行日】平成13年2月20日(2001.2.20)

【公開番号】特開平11-35450
【公開日】平成11年2月9日(1999.2.9)
【年通号数】公開特許公報11-355
【出願番号】特願平10-1024
【国際特許分類第7版】

A61K 9/20

【F I】

A61K 9/20 E

【手続補正書】
【提出日】平成11年7月8日(1999.7.8)
【手続補正1】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正内容】
【特許請求の範囲】

【請求項1】 口の中で40秒未満で分解し、味のマスキング被覆された微小結晶の形態の活性成分、及び賦形剤を含む多粒子錠剤において、

・賦形剤は、3から15重量%の少なくとも一の分解剤、及び、40から90重量%の少なくとも一の結合特性を有する可溶性希釈剤を含んでなり、当該可溶性希釈剤は、13未満の炭素原子を有し、平均粒子径が100から500マイクロメートルの粒子からなる直接圧縮可能な形態または平均粒子径が100マイクロメートル未満の粒子からなる粉末の形態のいずれかのポリオールからなり、前記ポリオールが、マンニトール、キシリトール、ソルビトール及びマルチトールから選択され、但し、結合特性を有する可溶性希釈剤が一種類のみ使用される場合には、これはソルビトール以外の直接圧縮可能な形態であるが、少なくとも二の結合特性を有する可溶性希釈剤が使用される場合には、一方は直接圧縮可能な形態のポリオールであり、他方は粉末の形態のポリオールであって、直接圧縮可能なポリオールと粉末ポリオールの比は、99/1から50/50であり、

・活性成分の微小結晶の被覆は、ポリメタクリレート、及びセルロース=ポリマー、及びこれらのポリマー同士の混合物からなる群から、活性成分の物理化学特性に応じて選択される少なくとも一の被覆剤を含むことを特徴とする多粒子錠剤。

【請求項2】 分解剤の割合が5から10重量%であり、可溶性希釈剤の割合が50から70重量%であることを特徴とする請求項1記載の多粒子錠剤。

【請求項3】 ソルビトールの最大比率が30重量%であることを特徴とする請求項1または2に記載の多粒子

錠剤。

【請求項4】 直接圧縮可能なポリオールと粉末ポリオールの比が、80/20から50/50であることを特徴とする請求項1記載の多粒子錠剤。

【請求項5】 被覆剤が、エチル=セルロース、ヒドロキシプロピル=メチル=セルロース、ヒドロキシプロピル=セルロース及びセルロース=アセトフタレートからなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載の多粒子錠剤。

【請求項6】 被覆剤が、可塑剤、可溶性剤、及びポリオールからなる群から選択される少なくとも一の物質と混合されることを特徴とする請求項1記載の多粒子錠剤。

【請求項7】 活性成分の生体有効性(biological availability)が、前記微小結晶が被覆されておらず即時に放出させる同一組成の錠剤から得られる活性成分の生体有効性と、少なくとも同等であることを特徴とする請求項1に記載の多粒子錠剤。

【請求項8】 pH5未満の酸性媒体中に入れたとき、錠剤の分解後5分から20分間で被覆された微小結晶から溶解する活性成分の量が、前記微小結晶が被覆されておらず即時に放出させる同一組成の錠剤を分解した後に同じ時間で溶解する活性成分の量の少なくとも80%であることを特徴とする請求項7記載の多粒子錠剤。

【請求項9】 pH5未満の酸性媒体中に入れたとき、錠剤の分解後5分から20分間で被覆された微小結晶から溶解する活性成分の量が、前記微小結晶が被覆されておらず即時に放出させる同一組成の錠剤を分解した後に同じ時間で溶解する活性成分の量の少なくとも100%であることを特徴とする請求項7記載の多粒子錠剤。

【請求項10】 活性成分が、唾液と近似したpH条件、すなわちpH7.0±0.5である媒体中に5分未満の時間維持した後も実質的に溶解することなく、十分に味をマスキングすることを特徴とする請求項7から9のいずれかに記載の多粒子錠剤。

【請求項11】 活性成分が、抗痛覚過敏剤、解熱剤、

特開平11-35450

下痢止め剤、抗痙攣剤、消化活動制御剤及び抗炎症剤からなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載の多粒子錠剤。

【請求項12】 活性成分が、パラセタモール、イブプ

ロフェン、アスピリン、ケトプロフェン及びロペラミドからなる群より選択されることを特徴とする請求項1記載の多粒子錠剤。